

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0006968072 - Drawing available

WPI ACC NO: 1994-065376/199408

XRAM Acc No: C1994-029279

Cardiac protective agent comprising isoquinoline-sulphonamide deriv. or salt - used for treating myocardial diseases and myocardial cytopathy

Patent Assignee: ASAHI CHEM IND CO LTD (ASAH); ASAHI KASEI KOGYO KK (ASAH)

Inventor: ASANO T; IKEGAKI I

Patent Family (8 patents, 21 countries)

Patent			Application			
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
WO 1994003171	A1	19940217	WO 1993JP1128	A	19930810	199408 B
JP 6056668	A	19940301	JP 1992212680	A	19920810	199413 E
EP 654266	A1	19950524	WO 1993JP1128	A	19930810	199525 E
			EP 1994906731	A	19930810	
EP 654266	A4	19970521	DE 69316660	A	19930803	199737 E
US 5747507	A	19980505	WO 1993JP1128	A	19930810	199825 E
			US 1995379561	A	19950209	
JP 2893029	B2	19990517	JP 1992212680	A	19920810	199925 E
CA 2141969	C	19990824	CA 2141969	A	19930810	200001 E
			WO 1993JP1128	A	19930810	
KR 148645	B1	19981102	KR 1995700511	A	19950210	200028 E

Priority Applications (no., kind, date): JP 1992212680 A 19920810

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
--------	------	-----	----	-----	--------------

WO 1994003171	A1	JA	44	0	
---------------	----	----	----	---	--

National Designated States,Original: CA FI KR US

Regional Designated States,Original: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU

MC NL PT SE

JP 6056668	A	JA	9	0	
------------	---	----	---	---	--

EP 654266	A1	EN			
-----------	----	----	--	--	--

PCT Application WO 1993JP1128

Based on OPI patent WO 1994003171

Regional Designated States,Original: CH DE ES FR GB IT LI SE

EP 654266	A4	EN			
-----------	----	----	--	--	--

US 5747507	A	EN			
------------	---	----	--	--	--

PCT Application WO 1993JP1128

Based on OPI patent WO 1994003171

JP 2893029	B2	JA	10		
------------	----	----	----	--	--

Previously issued patent JP 06056668

CA 2141969	C	EN			
------------	---	----	--	--	--

PCT Application WO 1993JP1128

Based on OPI patent WO 1994003171

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-56668

(43) 公開日 平成6年(1994)3月1日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	ABN	9360-4C		
31/55		9360-4C		
// C 0 7 D 217/02				
217/22				
217/24				

審査請求 未請求 請求項の数1(全 9 頁) 最終頁に続く

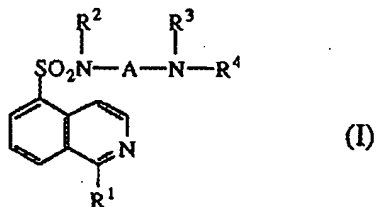
(21) 出願番号	特願平4-212680	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成4年(1992)8月10日	(72) 発明者	生垣 一郎 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
		(72) 発明者	浅野 敏雄 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 心臓保護剤

(57) 【要約】 (修正有)

に、また、開心術中後の心臓保護に有用である。

【構成】 下記式(I)で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする心臓保護剤。



〔式中、R<sup>1</sup> は水素、塩素又は水酸基、R<sup>2</sup> は水素、R<sup>3</sup> は水素、アルキル、アリールなど、R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アリール、アラルキルなど、Aはアルキレンを示す、R<sup>2</sup> とR<sup>3</sup> は互いに結合してアルキレン基を表す。〕

【効果】 上記の心臓保護剤は、心筋梗塞、心筋梗塞に伴って発生するショック、不整脈や心不全などの心筋梗塞合併症、血栓溶解療法や経皮経管的冠動脈血行再建術などの心筋梗塞治療による再灌流障害の予防及び治療

(2)

特開平6-56668

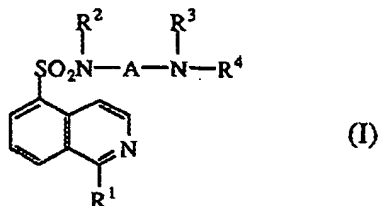
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

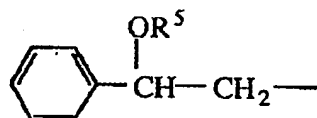
【化1】

(式中、R<sup>1</sup> は水素、塩素または水酸基を表し、R<sup>1</sup> が\*

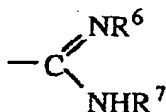
\*水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup> は水素原子、R<sup>3</sup> は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R<sup>4</sup> は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シナミル基、シナモイル基、フロイル基、

10

【化2】



(式中、R<sup>5</sup> は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れした低級アルキル基)、



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、

あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する酸素原子とともに複素環を形成する基を表す。R<sup>1</sup> が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R<sup>4</sup> は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミノ基を表す。) で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする心臓保護剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、心臓保護剤に関するものである。特に、以下に記す一般式 (I) で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする心臓保護剤

30 に関する。本発明の心臓保護剤とは、具体的に言えば、心筋梗塞、心筋梗塞に伴って発生するショック、不整脈や心不全などの心筋梗塞合併症、血栓溶解療法や経皮経管的冠動脈血行再建術などの心筋梗塞治療による再灌流障害の予防及び治療に、また、開心術中後の心臓保護に有用な薬剤である。

【0002】

【従来の技術】 一般式 (I) で示される化合物が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳保護作用を示し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療剤、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防および治療剤、脳機能改善剤等において有効な物質であることは既に公知である。(例えば特開昭57-156463号公報、特開昭57-200366号公報、特開昭58-121278号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭59-93054号公報、特開昭60-81168号公報、特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報、特開平2-256617号公報など参照)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、臨床応用可能な安全性の高いすぐれた心臓保護剤を提供する

50

(3)

特開平6-56668

3

ことを目的とするものである。

【0004】

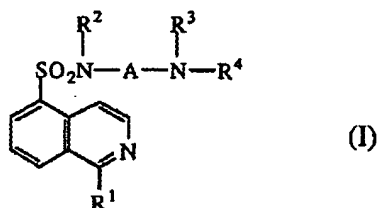
【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式 (I) で示される化合物について研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳機能改善作用など従来知られている作用からは全く予期できない心臓保護効果を有していることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記

の一般式 (I) で示される化合物またはその酸付加塩を

有効成分とする心臓保護剤を提供するものである。

【0005】

【化3】

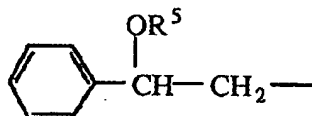


10

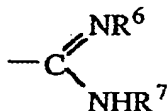
\*【0006】(式中、R<sup>1</sup> は水素、塩素または水酸基を表し、R<sup>1</sup> が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup> は水素原子、R<sup>3</sup> は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R<sup>4</sup> は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、

【0007】

【化4】



(式中、R<sup>5</sup>は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れした低級アルキル基)、



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、

【0008】あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表す。R<sup>1</sup>が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基

40

またはアミノ基を表す。) 本発明において、一般式 (I) で示される具体的化合物としては、例えば、次の化合物 (1) ~ 化合物 (104) を挙げることができる。

(1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン

(2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモピペラジン

(3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモピペラジン

(4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモピペラジン

(5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,3-ジメチルホモピペラジン

50

(4)

特開平6-56668

5

6

(6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3,3-ジメチルホモピペラジン  
 (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エチルホモピペラジン  
 (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-プロピルホモピペラジン  
 (9) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルホモピペラジン  
 (10) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモピペラジン  
 (11) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-ベンジルホモピペラジン  
 (12) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモピペラジン  
 (13) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-プロピルホモピペラジン  
 (14) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブチルホモピペラジン  
 (15) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンチルホモピペラジン  
 (16) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモピペラジン  
 (17) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-フェニルホモピペラジン  
 (18) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモピペラジン  
 (19) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチルホモピペラジン  
 (20) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-エチルホモピペラジン  
 (21) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-プロピルホモピペラジン  
 (22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチルホモピペラジン  
 (23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシルホモピペラジン  
 (24) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (25) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (26) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (27) N-(2-アミノ-1-メチルベンチル)-1-クロル-5-イソキノリン  
 (28) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (29) N-(3-ジ-n-ブチルアミノプロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (30) N-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

ド  
 (31) N-(2-グアニジノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (32) N-(4-グアニジノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (33) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (34) N-(1-グアニジノメチルベンチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (35) N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (36) N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (37) N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (38) 2-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (39) 2-エチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (40) 2-イソブチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (41) 2,5-ジメチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (42) 1-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (43) 1-アミノ-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (44) 1-アミノ-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン  
 (45) 1-アミノ-3-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (46) 1-アミノ-2,5-ジメチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (47) N-(2-アミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (48) N-(4-アミノブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (49) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (50) N-(2-アミノ-1-メチルヘブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (51) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (52) N-[3-(N,N-ジブチルアミノ)プロピル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (53) N-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)エチル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (54) N-(2-グアニジノエチル)-1-ヒドロキ

(5)

特開平6-56668

7

シー5-イソキノリンスルホンアミド  
 (55) N-(4-グアニジノブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (56) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (57) N-(1-グアニジノメチルベンチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (58) N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (59) N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (60) N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (61) 2-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (62) 2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (63) 2-イソブチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (64) 2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (65) 1-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (66) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (67) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン  
 (68) 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (69) 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (70) N-(2-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (71) N-(2-エチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (72) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (73) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (74) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (75) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (76) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン  
 (77) N-(2-メチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (78) N-(2-エチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (79) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-ヒド

8

ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (80) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (81) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (82) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (83) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン  
 (84) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチルピペラジン  
 (85) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-n-ヘキシルピペラジン  
 (86) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-シナミルピペラジン  
 (87) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (88) N-(2-アミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (89) N-(4-アミノブチル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (90) N-(3-ジ-n-ブチルアミノプロピル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (91) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルピペラジン  
 (92) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルピペラジン  
 (93) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,5-ジメチルピペラジン  
 (94) N-(3-グアニジノ-2-フェニルプロピル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (95) N-(6-グアニジノ-1-メチルヘプチル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (96) 2-[2-(5-イソキノリンスルホンアミド)エチルアミノ]-2-イミダゾリン  
 (97) 2-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (98) 4-アミジノ-2,5-ジメチル-1-(5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (99) 4-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン  
 (100) 4-(N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルアミジノ)-1-(5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (101) 4-アミジノ-3-ブチル-1-(5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン  
 (102) 4-ヘキシル-1-(5-イソキノリンスルホニル)エチレンジアミン  
 (103) N-(4-グアニジノブチル)-5-イソキノリンスルホンアミド  
 (104) N-(2-グアニジノエチル)-5-イソキ

(6)

特開平6-56668

9

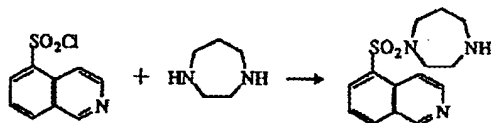
ノリンスルホンアミド

また、前記一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

【0009】一般式(1)で示される化合物は、公知の方法、例えば、特開昭57-156463号公報、特開昭57-200366号公報、特開昭58-121278号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭59-93054号公報、特開昭60-81168号公報、特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報等に記載されている方法により合成することができる。代表例として、5-イソキノリンスルホン酸クロリドとホモピペラジンを反応させることにより合成する方法を下記に示す。

【0010】

【化5】



【0011】一般式(1)に示される化合物またはその酸付加塩を心臓保護剤として用いる場合、単独または薬剤として許容されうる担体と複合して投与される。その組成は、投与経路や投与計画等によって決定される。投与量は患者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。

【0012】治療量は一般に、非経口投与で0.01~20mg/kg・日、経口投与で0.02~40mg/kg・日である。一般式(1)で示される化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また非経口投与の場合、液体の殺菌した状態の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体または液状の毒性のない製剤的担体が組成に含まれる。

【0013】固体担体の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、顆粒化、粉末包装される。これらの際に併用される賦形剤としては、水：ゼラチン：乳糖、グルコース等の糖類：コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類：ステアリン酸等の脂肪酸：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩：タルク：植物油：ステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール：ガム：ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

【0014】これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は一

10

般的に1~80重量%、好ましくは1~60重量%の有効成分を含む。液状担体としては、一般に水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましい。

【0015】非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(1)で示される化合物は溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液(静脈内注射用)等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01~20重量%、好ましくは0.1~10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

【0016】経口投与の液剤の場合0.01~20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップがよい。この場合の担体としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水様賦形剤を用いる。

20 【0017】

【実施例】以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。但し、本発明は、その要旨を越えない限り、以下の実施例により何等の限定を受けるものではない。

【0018】

【実施例1】

エンドセリン誘発心筋梗塞に対する効果

体重2.0~3.1kgの日本白色系ウサギを2群に分け実験に使用した。被検薬物を蒸留水に溶解し経口投与した。経口投与15分後にエンドセリン1.2nmol/kgをウサギの耳静脈内に投与した。第1群では、エンドセリン静脈内投与直前および投与3分後のウサギ心電図を、標準肢第II誘導法にて記録し、心電波形のT波高を測定した。第2群では、エンドセリン静脈内投与直前および投与30分後に採血を行い、血漿中の乳酸脱水素酵素およびクレアチンリン酸化酵素活性を測定した。血漿中の酵素活性値の結果を表1、心電図の結果を表2に示す。

【0019】化合物(1)は、エンドセリン静脈内投与による血漿中の乳酸脱水素酵素およびクレアチンリン酸化酵素の活性上昇を抑制した。蒸留水を15分前に経口投与したウサギでは、エンドセリン静脈内投与3分後のT波高は、エンドセリン投与直前と比較すると0.63mV増加した。化合物(1)を15分前に経口投与したウサギでは、エンドセリン静脈内投与3分後におけるT波高増加は0mVであり、蒸留水投与ウサギで見られたT波高増加は見られなかった。比較のために行ったジルチアゼムおよびニコランジル投与群では、エンドセリン投与によるT波高増加を抑制できなかった。一般式(1)で示される化合物が心筋梗塞の改善、予防に有効

であることが示唆された。

(7)

特開平6-56668

11

【0020】

【実施例2】

虚血再灌流障害に対する効果

約6週齢のウイスター系雄性ラットを用い、クレブスーヘンゼライト液によりランゲンドルフ式に灌流し、標本の安定を持って灌流液を途絶し、40分間虚血状態に置いた。その後、再灌流を40分間行った。冠血流量は灌流経路内の電磁流量プローブにより測定し、薬物は虚血開始後から再灌流後の5分間まで経路内に灌流した。再灌流40分後の冠血流量の結果を表3に示す。

【0021】生理食塩水群では、明らかな虚血再灌流障害が認められた。化合物(1)及び化合物(83)は、冠血流量低下を改善した。ジルチアゼムで認められるような徐脈、拍動停止は、化合物(1)及び化合物(83)には認められなかった。一般式(I)が、虚血再灌\*

成分	調製例
化合物(1)塩酸塩	30mg
結晶セルロース	40mg
乳糖	103mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5mg

(2) 無菌注射剤

以下の成分を蒸留水に溶解し、その後、水を添加し必要な最終重量にする。この溶液2mlをアンプルに密封※

成分	調製例
化合物(1)塩酸塩	50mg
塩化ナトリウム	16mg
蒸留水	適量

【0025】

\* 流による障害を改善、予防することが示唆された。

【0022】

【実施例3】

経口毒性

体重3.0kg前後の日本白色系ウサギに被検薬物を経口投与し、死亡の有無を調べた。結果を表4に示す。一般式(I)に示す化合物は、薬理効果発現量の10倍量を経口投与しても死亡例が見られず、該化合物の安全性が確認された。

10 【0023】

【実施例4】

製剤化例

(1) 錠剤

以下の成分を含む錠剤を既知の方法により調製する。

計180mg

※し、加熱殺菌する。

【0024】

全量2mlとする。

【表1】



(8)

特開平6-56668

13

14

被検薬	例数	乳酸脱水素酵素活性 (IU/l)	
		投与前	30分後
蒸留水	6	29.3	74.8
化合物(1) 塩酸塩 3.0mg/kg	7	29.7	52.1
被検薬	例数	クレアチンリン酸化酵素活性 (IU/l)	
		投与前	30分後
蒸留水	6	122.0	190.0
化合物(1) 塩酸塩 3.0mg/kg	7	114.6	163.9

表中の数値：平均値

【0026】

\* \* 【表2】

被検薬	投与量	例数	T波高増加 (mV)
蒸留水		10	0.63
化合物(1) 塩酸塩	3.0mg/kg	10	0.00
ジルチアゼム	3.0mg/kg	10	0.46
ニコランジル	3.0mg/kg	10	0.58

表中の数値：平均値

【0027】

※ ※ 【表3】

被検薬	濃度	虚血導入前の冠血流量 に対する比率 (%)	例数
生理食塩水		53%	5
化合物(1)	$3 \times 10^{-6} M$	70%	4
化合物(83)	$10^{-6} M$	58%	4
	$3 \times 10^{-6} M$	61%	4
ジルチアゼム	$3 \times 10^{-6} M$	54%	5
	$10^{-6} M$	徐脈・拍動停止	3

表中の数値：虚血再灌流40分後の冠血流量

【0028】

【表4】

(9)

特開平6-56668

15

16

被検薬	投与量	死亡数/試験数
化合物(1)塩酸塩	30mg/kg	0/5
化合物(83)塩酸塩	30mg/kg	0/5

【0029】

【発明の効果】本発明の心臓保護剤は、心筋梗塞、心筋梗塞に伴って発生するショック、不整脈や心不全など

の心筋梗塞合併症、血栓溶解療法や経皮経管的冠動脈血行再建術などの心筋梗塞治療による再灌流障害の予防及び治療に、また、開心術中後の心臓保護に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 401/12

2 4 1

8829-4C

2 4 3

8829-4C

405/12

2 1 7

8829-4C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**